

# **Immunoglobulin Viêm gan B (HBIG)**

**Ts. Bs. Ngô Minh Xuân  
Khoa Sơ Sinh – BV Từ Dũ**

## MỤC LỤC

<b>Giới thiệu .....</b>	<b>3</b>
<b>Lây nhiễm chu sinh .....</b>	<b>4</b>
<b>Tính dễ lây nhiễm VGB do các bệnh khác .....</b>	<b>5</b>
<b>Vai trò của Vaccin VGB và Immunoglobulin trong việc ngăn chặn lây nhiễm VGB chu sinh.....</b>	<b>6</b>
<b>Biện pháp phòng ngừa miễn dịch chủ động và thụ động đối với các bệnh lây nhiễm nguy hiểm.....</b>	<b>7</b>
<b>Dùng đồng thời miễn dịch thụ động và chủ động bằng Immunoglobulin VGB và Vaccin VGB để ngăn ngừa VGB cho trẻ sơ sinh.....</b>	<b>8</b>
<b>Phối hợp miễn dịch thụ động và chủ động trong VGB ở người lớn .....</b>	<b>10</b>
<b>Vai trò của Immunoglobulin VGB trong ghép gan.....</b>	<b>11</b>
<b>Nhiễm VGB ở bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và bệnh lymphoma .....</b>	<b>12</b>

BỆNH VIỆN TỰ DŨ

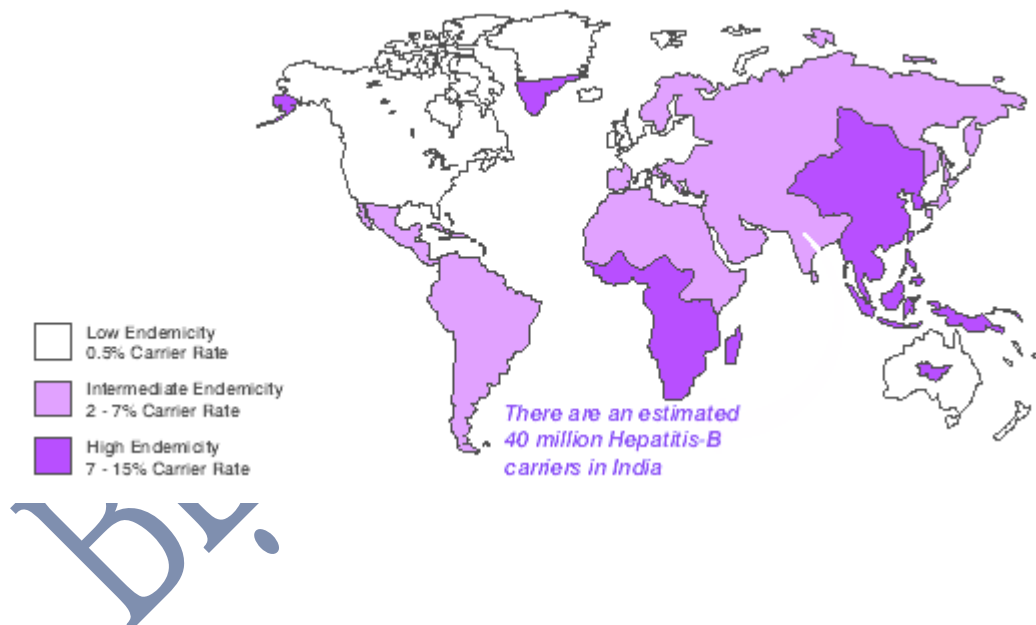
## Giới thiệu

Nhiễm VGB: Tình hình thế giới

VGB là nguyên nhân hàng đầu thứ 9 gây tử vong trên toàn thế giới. Việc lây nhiễm thường lây qua chu sinh, tình dục và nuôi ăn bằng tinh mạch. VGB là nguyên nhân dẫn đến xơ gan và ung thư gan. Nếu mắc bệnh lúc tuổi càng trẻ thì càng dễ dẫn đến VG mãn tính.

Những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị xơ gan và ung thư gan nếu mắc bệnh lúc trẻ.

Từ khi khám phá ra được kháng nguyên Úc, là kháng nguyên bề mặt HbsAg, có nhiều trường hợp mắc phải VGB do truyền máu. Truyền máu là một trong các phương pháp điều trị hỗ trợ cần thiết mà các bác sĩ cảnh báo là đã làm lan truyền bệnh. Trong thời kỳ đầu khi mà Vaccin chưa sẵn sàng thì việc sàng lọc máu của các ngân hàng máu là một trách nhiệm nặng nề. Không có những phương pháp đủ nhạy để có thể lọc ra được các sản phẩm máu nhiễm bệnh trong giai đoạn cửa sổ sẽ làm cho những bệnh nhân được truyền máu dễ bị lây nhiễm VGB. Khi mà Vaccin đã sẵn sàng thì nó lại quá mắc và vượt quá khả năng của nhiều người. Điều này đã làm cho việc tiêm vaccin định kỳ là không thể vào thời điểm đó. Sản xuất ra Vaccin VGB chi phí thấp và Immunoglobulin VGB tiêm bắp đã tiết kiệm hơn rất nhiều so với thể hệ tiêm TM, điều này đã tạo thuận lợi trong việc kiểm soát tốt hơn bệnh VGB.



## Lây nhiễm chu sinh



Lây nhiễm chu sinh VGB là một lĩnh vực khác rất được chú ý. Tiêm vaccin theo lịch 0 1 6 tháng cho trẻ tạo được nồng độ bảo vệ rất cao và lâu dài.

Trẻ sơ sinh có mẹ bị HBsAg (+) và đặc biệt là HBeAg (+) có một nguy cơ rất cao sẽ bị VGB mãn tính. Trong số trẻ < 1 tuổi, thì khoảng 90% sẽ bị VGB mãn. Tiêm vaccin với dẫn xuất từ huyết thanh hay vaccin tái tổ hợp thì đều hiệu quả trong việc bảo vệ 70 – 90% những trẻ này. Sự sai biệt do nhiều yếu tố mà yếu tố số lượng virus trong cơ thể mẹ là yếu tố chính.



BỆNH VIỆN

## Tính dễ lây nhiễm VGB do các bệnh khác

Rất nhiều ví dụ có thể mắc VGB như những bệnh nhân: Hemophilia, thiếu máu HC hình liềm, bệnh Hodgkins, bệnh bạch cầu, thâm phân, ghép thận, và bây giờ ghép gan.

Mỗi ví dụ đề cập đến những biểu hiện cho nhất định và cần có những sự quan tâm đặc biệt. Mong muốn bảo vệ những bệnh nhân này bằng tiêm vaccin nhìn chung đã thất bại. Điều này không có gì đáng ngạc nhiên khi mà bệnh nhân bị phơi nhiễm nhiều lần với kim tiêm và sản phẩm máu, huyết thanh kể từ ngày đầu tiên điều trị. Tiêm vaccin có thể tạo sự chuyển đổi huyết thanh nhưng đạt được nồng độ bảo vệ cần 6 tháng (hoặc hơn) ở những người khỏe mạnh. Do đó, những bệnh nhân này hầu như không được bảo vệ trong 6 tháng đầu.

Một trường hợp bị phơi nhiễm với VGB, bệnh nhân có sự lựa chọn kết hợp đồng thời miễn dịch thụ động (Immunoglobulin VGB) và miễn dịch chủ động (Vaccin VGB) để được bảo vệ thành công. Trong trường hợp những bệnh nhân đề cập trên nên cân nhắc tiêm vaccin (do bệnh hay do điều trị) vì sự đáp ứng không hoàn toàn hay không đầy đủ.

Phơi nhiễm do vô ý, như những trường hợp bệnh nhân thâm phân máu hay bị bệnh bạch cầu trong quá trình điều trị phát hiện ra bệnh chỉ sau khi có các triệu chứng của VGB. Thật không may cho những bệnh nhân này khi không biết bị phơi nhiễm, sự lựa chọn phòng ngừa hậu phơi nhiễm hiện chưa có sẵn.

Xem xét những bệnh nhân có nguy cơ cao, như bệnh nhân bị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho/ bệnh nhân lymphoma hay bệnh nhân ghép gan được tiêm phòng ngừa miễn dịch thụ động (liệu pháp phòng ngừa cho phơi nhiễm) đạt được tốt hơn so với những bệnh nhân chỉ tiêm vaccin.

Đây được xem như những bài tập thú vị cho các nhà khoa học khi xem những kết quả sáng sủa cho các mảng sau như những mục tiêu riêng rẽ.

Ngăn chặn lây nhiễm chu sinh VGB.

Ngăn chặn lây nhiễm VGB cho những bệnh nhân ghép gan.

Ngăn chặn lây nhiễm VGB cho những bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu cấp hay lymphoma.

Ngăn chặn lây nhiễm VGB cho những bệnh nhân thâm phân máu.

## Vai trò của Vaccin VGB và Immunoglobulin trong việc ngăn chặn lây nhiễm VGB chu sinh

Mặc dù bệnh nhân VG mãn có thể sống khỏe mạnh bình thường nhưng các vấn đề về sức khỏe sẽ xuất hiện sau này. Tăng 5% nguy cơ mắc ung thư gan cho những bệnh nhân bị VGB mãn tính đã được báo cáo. Nguy cơ bị xơ gan và ung thư gan thì càng có liên quan hơn nếu bệnh nhân bị nhiễm VGB ở tuổi càng trẻ và đặc biệt cao ở nhóm người bị lây nhiễm VGB chu sinh.

Ngăn ngừa lây nhiễm VGB ở trẻ sơ sinh thu hút sự chú ý của các bác sĩ. Do đó, vào những năm cuối thập niên 80 và đầu những năm 90 các nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành trên khắp thế giới, các trẻ có mẹ mắc VGB được tiêm chủng theo các lịch tiêm khác nhau như 0 1 2 tháng (tiêm chủng nhanh) hay 0 1 6 (tiêm chủng bình thường). Các lịch tiêm khác như 0 2 4 cũng được tiến hành nghiên cứu.

Tất cả các loại vaccin phòng ngừa VGB đều được duy trì. Tiêm một chất có chứa thủy ngân cho trẻ mới 1 ngày tuổi vẫn còn được bàn cãi. Nhưng mọi người đều nhất trí là việc này ít nguy hại hơn so với bị nhiễm VGB và các bác sĩ sản khoa tán thành tiếp tục tiêm cho trẻ từ 1 ngày tuổi đối với những trẻ nguy cơ cao có mẹ mắc VGB. Tiêm vaccin cho trẻ ít nguy cơ nên được trì hoãn lại khi trẻ 2 tháng tuổi hay trễ hơn khi mà lượng Thimersol ít nguy hại hơn khi trẻ tăng cân. Giờ đây các vaccin không có thimersol đang được dùng trên toàn cầu.

Các chương trình tiêm chủng đã bảo vệ được số lượng lớn các trẻ với tỉ lệ thành công khoảng 70 - 90%. Do sự đột biến của các loại virus và người mẹ mang số lượng lớn virus là yếu tố chính góp phần vào tỉ lệ thành công. Liều đầu và liều thứ 2 đã cho kết quả chuyển đổi huyết thanh tuy nhiên phải ít nhất là 7 tháng sau lịch tiêm 0 1 6 thì cơ thể mới sản xuất ra đủ nồng độ kháng thể bảo vệ (mũi tiêm thứ 3 là để kích hoạt lại). Ngay cả lịch tiêm nhanh 0 1 2 cũng không cho được đáp ứng nhanh. 10% nguy cơ còn lại không phải là nhỏ, nên mọi người nhận rằng sự bảo vệ đối với trẻ sơ sinh cần theo dõi lâu dài để kiểm soát lây nhiễm VGB. Điều này đã làm cho các nhà nghiên cứu cố gắng tìm ra nhiều hơn các cách điều trị tích cực.

## Biện pháp phòng ngừa miễn dịch chủ động và thụ động đối với các bệnh lây nhiễm nguy hiểm

Bệnh uốn ván và bệnh dại khi đã khởi phát thì sẽ không đáp ứng với vaccin nữa và tử vong là điều khó tránh khỏi. Đã có những thành công trong việc cố gắng cứu chữa cho từng bệnh nhân uốn ván và bệnh dại này bằng immunoglobulin liều cao. Thời gian ủ bệnh đối với những trường hợp lây nhiễm này có thể từ 1 tuần đến vài tháng.

Do đó, khuyến cáo dành cho từng trường hợp là nên nhìn nhận 2 vấn đề bảo vệ tức thời và lâu dài. Nhu cầu cấp thiết là cần ngay một nồng độ trong máu đủ bảo vệ nên cơ thể sẽ được cung cấp kháng thể được làm sẵn. Miễn dịch thụ động có giới hạn riêng do thời gian bán hủy là khoảng 21 – 27 ngày. Điều này có nghĩa là miễn dịch chủ động để bảo vệ lâu dài là cần thiết. Các kết quả thành công đã chứng minh những nghi ngờ về ích lợi của việc dùng cả hai loại miễn dịch, miễn dịch thụ động (immunoglobulin) và miễn dịch chủ động (vaccin) dùng đồng thời mà không sợ chúng sẽ trung hòa lẫn nhau trong cơ thể. Khuyến cáo duy nhất là dùng riêng bơm tiêm và tiêm những vị trí khác nhau.



BỆNH VIỆN TẬP THỂ

## Dùng đồng thời miễn dịch thụ động và chủ động bằng Immunoglobulin VGB và Vaccin VGB để ngăn ngừa VGB cho trẻ sơ sinh

Phát triển lịch tiêm chủng VGB cho những trẻ có nguy cơ cao là mục tiêu lý thú để đạt được. Năm 1989, Ip HM và cộng sự đã so sánh nhóm chứng với một liều duy nhất HBIg + vaccin (II) hay liều mỗi 7 tháng Hbig + vaccin (I). Tất cả những trẻ thuộc 3 nhóm nghiên cứu được bảo vệ có ý nghĩa chống lại tình trạng người lành mang virus VGB so với nhóm chứng ( $p < 0.0001$ ). Hiệu quả bảo vệ lần lượt cho từng nhóm I, II, III (nhóm chỉ tiêm vaccin) là 87%, 80% và 65%. Do đó, thực tế là dù chỉ liều duy nhất HBIg cũng cho kết quả làm giảm lây nhiễm HBV ở trẻ sơ sinh. Tác giả kết luận mạnh mẽ là tiêm HBIg trong lịch tiêm chủng VGB cho tất cả mọi trẻ có mẹ bị HBeAg (+).

Trong một nghiên cứu khác của Ả-rập Saudi, phòng ngừa bằng miễn dịch thụ động đã được đánh giá trong nhóm có 52 bà mẹ HBSAg (+), 7 (13.5%) trong số họ bị HBeAg (+) và 7 có anti HDV (+). Mỗi bé được tiêm vaccin VGB (5mcg) và immuno globulin VGB (100IU) trong vòng 12 giờ sau sinh. Những đứa bé được tiêm thêm 2 liều vaccin (5mcg) lúc 1 và 6 tháng. Nhưng chỉ một bé đạt được nồng độ anti-HBs bảo vệ lúc 18 tháng. Không bé nào bị lây nhiễm HDV từ mẹ. Tác giả khuyến cáo rằng tiêm ngừa sớm HBV sẽ bảo vệ chống HDV sau này.

Hill LL và cộng sự nghiên cứu hiệu quả phối hợp của miễn dịch thụ động và chủ động trong việc lây nhiễm HBV sang cho con từ người mẹ bị nhiễm. Sự phối hợp HBIg và vaccin có hiệu quả khởi phát miễn dịch và ngăn ngừa tình trạng người lành mang mầm bệnh tới 90%. Chỉ có 2 trẻ trong số 26 trẻ có mẹ bị HBeAg (+) trở thành người lành mang mầm bệnh. Mặc dù điều này là sự đồng thuận hoàn tất tiêm chủng theo đúng lịch tiêm nhưng chỉ 23% số trẻ được tiêm chủng theo lịch tiêm khuyến cáo trong vòng 4 tuần và thời gian tiêm trễ trung bình là 1.3 tháng. Tương phản với tỉ lệ 33% người lành mang mầm bệnh sinh trước năm 1982 bị phơi nhiễm nhưng không được tiêm chủng phòng ngừa phối hợp hai loại miễn dịch do chưa có chính sách tiêm chủng vào thời gian đó. Thành công của nghiên cứu đã đưa đến việc phòng ngừa lây nhiễm VGB chu sinh bằng tiêm chủng thường quy phòng ngừa hai loại miễn dịch thụ động và chủ động.

Các viện nghiên cứu được ủy quyền như CDC, các chương trình tiêm chủng cho trẻ em đã soạn thảo một bản hướng dẫn tiêm chủng cho trẻ có mẹ mắc VGB. Thay vì dùng HBIg song song với vaccin một tỉ lệ nhỏ trẻ tiếp tục mắc VGB. Một nghiên cứu tiêm 2 liều HBIg song song với lịch tiêm chủng vaccin 0 1 6 với hiệu quả bảo vệ 98% so với 94% của chỉ một liều HBIg so song với với lịch tiêm chủng vaccin 0 1 6. Tuy nhiên kết quả không có ý nghĩa thống kê.

Một nghiên cứu khác có 8 nhóm trẻ sơ sinh, 20 trẻ cho mỗi nhóm, được tiêm chủng HBIg với liều 100 IU TB hay TM hoặc với liều cao hơn 200 IU phối hợp với các loại vaccin khác nhau với đủ liều hay nửa liều và được tiêm theo lịch 0 1 2 hay 0 1 6 tháng. Vài nhóm được tiêm nhắc lại lúc 12 tháng. Kết quả thu được lúc trẻ 3 tuổi là không có kết quả có ý nghĩa thống kê giữa 8 nhóm trong nghiên cứu hay tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh hay hiệu quả bảo vệ cũng như đáp ứng của kháng thể (nồng độ anti-HBs). Tỉ lệ hiệu quả bảo vệ lúc 3 tuổi là 69.7 đến 100%.



Do đó, liều HBIG 100 IU và lịch tiêm chủng 0 1 6 được các tổ chức CDC và IAC khuyến cáo trên thế giới. Trở lại IAP cũng khuyến cáo liều và lịch tiêm chủng tương tự. Liều cho trẻ sơ sinh là 100 IU/3Kg hay 33.3 IU /Kg và ở trẻ nhẹ cân liều có thể là 40 IU /Kg hay hơn. Điều này có liên quan khi ta muốn bảo vệ tất cả các bệnh nhân nhi.

BỆNH VIỆN TỰ DŨ

## Phối hợp 2 loại miễn dịch thụ động và chủ động cho người lớn bị nhiễm HBV

Để nghiên cứu hiệu quả phối hợp các loại lịch tiêm chủng và tiêm HBIg khác nhau trên nhóm người trưởng thành, Minuk GY và cộng sự đã chia thành 5 nhóm khác nhau. HBIg (0.06ml/kg) được tiêm cho từng cá nhân thuộc nhóm I lúc - 4tuần ; nhóm II lúc - 2tuần; nhóm III: tiêm đồng thời cùng với vaccin, nhóm IV lúc + 2 tuần và nhóm V lúc + 4 tuần so với thời điểm tiêm vaccin. Nhóm thứ VI tình nguyện chỉ được tiêm mỗi HBIg.

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng những cá nhân được khởi phát tiêm HBIg trước nhất so với tiêm vaccin sẽ đáp ứng thường hơn và đạt được nồng độ HBIg hơi cao hơn so với những nhóm được tiêm HBIg cùng lúc hay sau thời điểm tiêm vaccin. Sự khác biệt trở nên ít quan trọng và hoàn toàn không gợi ý đến thời điểm tiêm nhắc lại vaccin. Nghiên cứu cũng chứng minh được rằng nam giới và người trên 30 tuổi sẽ đáp ứng với vaccin HBV không tốt bằng nữ giới và người dưới 30 tuổi.

VGB trên những bà mẹ là người lành mang mầm bệnh

Sự lây nhiễm qua nhau của những bà mẹ là người lành mang mầm bệnh chính là nguyên nhân của VGB trên trẻ sơ sinh. Tỷ lệ lây truyền bệnh qua nhau ở những trẻ này thay đổi từ 10 – 16%. Những cố gắng bảo vệ các bé này chỉ bằng tiêm ngừa một mình vaccin sẽ thành công rất ít. Số lượng virus trong cơ thể mẹ cao đã được báo cáo là nguyên nhân chính cho thất bại chủng ngừa không chỉ cho tiêm ngừa một mình vaccin không mà đôi khi còn cho cả những trường hợp phối hợp hai loại miễn dịch thụ động bằng HBIg và chủ động bằng vaccin.

Để vượt qua được trở ngại trên, Zhu Q và cộng sự đã tiến thêm một bước nữa. 204 bà mẹ là người lành mang mầm bệnh trong 3632 phụ nữ mang thai được chia ngẫu nhiên vào hai nhóm. Trong khi một nhóm được tiêm 200 IU HBIg lúc 3 2 và 1 tháng trước sanh (nhóm A), và nhóm B là nhóm chứng thì không làm gì.

Trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa được quan sát về tình trạng HBsAg và HBeAg ở hai nhóm bà mẹ, nồng độ HBsAg thấp hơn ở nhóm A so với nhóm B ( $p < 0.01$ ).

Sự lây truyền bệnh qua nhau được nhìn nhận là thấp hơn ở nhóm bà mẹ được tiêm ngừa HBIg so với nhóm chứng (5.7% so với 14.7%;  $\chi^2 = 4.58$ ;  $P < 0.05$ ).

Tác giả đã kết luận là có thể ngăn ngừa lây truyền bệnh VGB qua nhau bằng tiêm bắp HBIg cho bà mẹ trước khi sanh. Không có phản ứng phụ được ghi nhận và tiêm ngừa là an toàn.

Tuy nhiên, HBIg ngừa VGB không có chống chỉ định trên phụ nữ có thai nhưng HBIg không được khuyến cáo là tiêm thường quy trên nhóm phụ nữ có thai.

Những nghiên cứu gần đây về hiệu quả của vaccin VGB trên 110 trẻ sơ sinh, Freitas da Motta MS đã nhận thấy rằng trẻ sanh non đáp ứng kém đối với lịch tiêm ngừa (10mcg, 1,2, 5 – 7 tháng) so với nhóm đủ tháng. Họ nghiên cứu sâu hơn và khuyến cáo rằng tiêm phòng ngừa hậu phơi nhiễm chu sinh không thích hợp để bảo vệ cho trẻ non tháng.

Yêu cầu 3 liều tiêm ngừa và thời gian kéo dài hơn để đạt được nồng độ anti-HBs đủ bảo vệ cho hậu phơi nhiễm mà chỉ tiêm vaccin không thôi chưa đủ. Hepabig, HBIg đóng vai trò chính cho thành công bảo vệ trẻ trong giai đoạn sớm. Phối hợp hai loại miễn dịch có lẽ đóng vai trò chính bảo vệ những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch hay bệnh nhân có nguy cơ cao phải phơi nhiễm nhiều đối với HBV trong suốt quá trình điều trị bệnh.

## Vai trò của HBIg trong ghép gan

Ghép gan của bệnh nhân VGB rất thường gặp. Hầu hết những bệnh nhân này sẽ tiến triển đến viêm gan mãn, cần điều trị tích cực và kết quả là sẽ thải hồi mảnh ghép. Điều này rất tự nhiên, virus cư trú trong cơ thể người bệnh làm người bệnh luôn bị phơi nhiễm đối với VGB. Kết quả nghèo nàn trên những bệnh nhân này làm cho các bác sĩ tự hỏi rằng có cần thiết hay không phải ghép gan cho trên những bệnh nhân này. Báo cáo của Lake JR trả lời câu hỏi này là cần thiết.

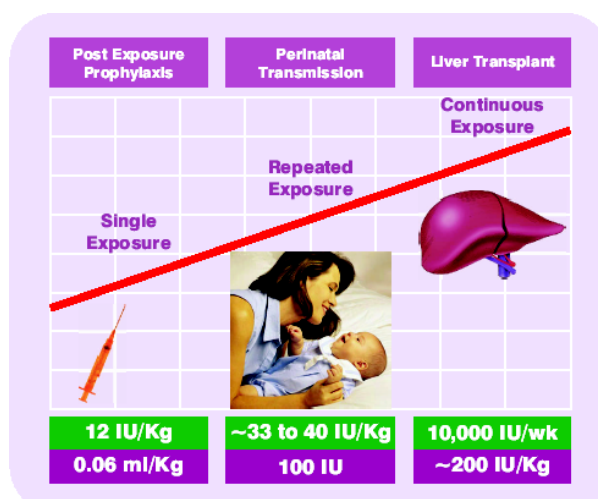
Khởi đầu điều trị, những bệnh nhân này được tiêm TM liều cao HBIg. Tiêm liên tục trong 18 tháng và HBIg tiêm TM thì rất mắc. HBIg tiêm bắp thì chi phí thấp hơn. Yao FY đã báo cáo rằng tiêm đồng thời HBIg tiêm bắp cùng với tiêm Lamivudine hạ thấp chi phí điều trị tương tự nhau. Nghiên cứu so sánh của McCaughan Gwet chỉ ra rằng trong khi nhóm chủng và phòng ngừa bằng Lamivudine thất bại, Lamivudine + liều thấp HBIg hiệu quả cao trong ngăn ngừa HBV tái hoạt động sau khi ghép gan. Rất nhiều ví dụ cho thấy ích lợi của phòng ngừa bằng HBIg trên bệnh nhân ghép gan. Thật ra đó là yếu tố chính góp phần cho thành công ghép gan.

Trên bệnh nhân ghép gan, bệnh nhân sẽ nhận một số lượng lớn virus, và liều cao nồng độ HBIg ngay lúc tiêm. Điều này là cần thiết khi bệnh nhân phải dùng ức chế miễn dịch để chống thải ghép và sẽ đáp ứng kém đối với tiêm ngừa bằng vaccin.

Burbach GI đã chỉ ra rằng sự thay đổi của anti-HBs từ việc tiêm mạch 1500 IU cho bệnh nhân ghép gan thành tiêm bắp 1000 IU 2 lần/tuần là sẽ đạt được nồng độ anti-HBs ổn định trên 100 IU và có thể lặp lại. Báo cáo cũng nêu rằng có rất ít tác dụng phụ từ việc tiêm ngừa miễn dịch bằng tiêm bắp, miễn dịch bằng tiêm bắp cũng an toàn, hiệu quả và tiết kiệm.

Trong một nghiên cứu khác, sau khi làm giảm số lượng của virus bằng interferon, Tchervenkov JI và cộng sự đã tiêm cho tất cả các bệnh nhân sau ghép gan HBIg 2000 IU (10 ml) mỗi ngày từ ngày 1 đến ngày 20 và sau đó là hằng tuần trong 2 năm đầu tiên. Sau 2 năm, tất cả các bệnh nhân được tiêm 2000 IU (10 mL) mỗi tháng. Đây được gọi là liệu pháp thường xuyên liều nhỏ HBIg sau ghép gan, không gây ra tác dụng phụ trong khi nồng độ đạt được trong huyết thanh > 1000 IU/L.

Swayer RG đã báo cáo 44 trường hợp ghép gan có biểu hiện VGB tại ĐH Virginia vào tháng 3 năm 1990. Hầu hết các bệnh nhân đều được tích cực điều trị phòng ngừa miễn dịch thụ động với HBIg để duy trì nồng độ HBsAg  $\geq 500$  IU/L trong 6 tháng đầu sau ghép, và  $\geq 150$  IU/L sau đó. Báo cáo nêu lên kết quả tốt đẹp của việc dùng liều HBIg cho bệnh nhân ghép gan mắc VGB mãn bằng các tham số được động học. Hai bệnh chính mà nhiễm VGB có thể hay gặp nhất là thâm phân máu và bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em và bệnh lymphoma.



The Hepabig dose is not a fixed entity, but varies according to the risk factors

## Nhiễm VGB ở bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và bệnh lymphoma

Những bệnh nhi bị ALL và bệnh lymphoma rất dễ lây nhiễm VGB do phải đối mặt với vô số lần chích, kim tiêm, truyền HTTĐL, truyền máu trong đó có thể có máu của người bị nhiễm HBV.

Tiêm vaccin VGB bằng vaccin tái tổ hợp, tiêm liều gấp đôi, tiêm lịch 0 1 6 và tiêm nhắc lại sau 1 năm nhưng kết quả chuyển đổi huyết thanh rất kém thậm chí nồng độ huyết thanh bảo vệ còn kém hơn. Đây là một kinh nghiệm của toàn thế giới khi điều trị tích cực hóa trị liệu đã làm ức chế miễn dịch.

Khả năng bị phơi nhiễm là không đếm được lần nào và khi triệu chứng bộc lộ ra thì bệnh nhân mới biết được. Do đó, những bệnh nhân này thật không may mắn được phát hiện để điều trị bằng liệu pháp phòng ngừa hậu phơi nhiễm. Nếu xem như mỗi lần truyền máu đều tiềm tàng nguy cơ lây bệnh thì việc áp dụng phòng ngừa hậu phơi nhiễm xem như là cách tốt nhất để ngăn ngừa lây nhiễm VGB ở những bệnh nhân này.

Những bác sĩ ung thư học Ấn độ và các nước đang phát triển đã cho thấy sự thành công của chiến lược tiêm ngừa hậu phơi nhiễm với miễn dịch thụ động dùng HBIg và vaccin trong suốt 4 năm qua.

Sự xuất hiện của kháng nguyên HBsAg trong máu những bệnh nhân người lớn và trẻ em bị bệnh bạch cầu đã được báo cáo từ năm 1969. Kể từ đó các báo cáo về kháng nguyên trên vẫn liên tục xuất hiện cho đến ngày nay. Các báo cáo có nguồn gốc từ các nước trên thế giới như Canada, Nga, Ý, Đức, Balan ... Các báo cáo vẫn xuất hiện vì các bệnh nhân bệnh bạch cầu người lớn và trẻ em.

Galbraith đã quan sát kháng nguyên HBsAg ở 3 bệnh nhân bị bệnh bạch cầu trong vòng 6 tháng trước khi bệnh bộc phát và tử vong. Theo báo cáo thì tác dụng của các thuốc gây độc tế bào làm ức chế miễn dịch sẽ làm lây nhiễm lan rộng các tế bào gan. Sự phá hủy các tế bào

gan làm tổn thương gan lan rộng sau khi hệ miễn dịch hồi phục sẽ gây ra phản ứng dội của các thuốc chống ung thư.

Năm 1979, Wantanabe đã báo cáo 3 bệnh nhân bị bệnh bạch cầu ở những giai đoạn khác nhau diễn tiến tới hoại tử gan to nguyên nhân có liên quan tới nhiễm HBV và tử vong trong 4 - 6 ngày.

Năm 1980, Malone và Novak đã quan sát một số lượng lớn các trẻ bị bệnh bạch cầu diễn tiến tới VGB, phần lớn chúng đều được truyền máu ít nhất 1 lần. Với khả năng điều trị được, họ nỗ lực làm giảm lây nhiễm VGB ở những bệnh nhân này. Có báo cáo cho rằng bệnh nhân bị bệnh bạch cầu, lymphoma thậm chí một khối u cứng tiến triển đến VGB cấp làm gián đoạn điều trị và hóa ra biến chứng của VGB mạn.

Rotoli đã báo cáo rằng các biến chứng lâu dài của bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy cấp là do VGB mạn. Ratner đã quan sát tuần hoàn của kháng nguyên bề mặt VGB HBsAg của 26% các bệnh nhân có chức năng gan bất thường trong suốt giai đoạn điều trị và 45% bệnh nhân có chức năng gan bất thường sau khi hoàn tất điều trị đã tạo nên một nguyên nhân duy nhất là chức năng gan bất thường trong suốt giảm bớt số lượng bệnh nhân đã gây ra các di chứng bệnh học và lâm sàng cấp tính.

Locasciulli không chỉ nêu lên rằng VGB ở những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu là rất thường gặp mà còn nêu lên các thuốc ức chế miễn dịch đã làm cho miễn dịch chủ động ít có tác dụng.

Tuy nhiên, vấn đề liên quan đến khả năng điều trị, báo cáo đầu tiên về tiêm ngừa vaccin ở ngừng bệnh nhân này là vào đầu năm 1986. Cimaglia đã báo cáo chỉ có 2 trong số 9 bệnh nhân bệnh bạch cầu có HBV (+) sau khi tiêm 3 liều vaccin.

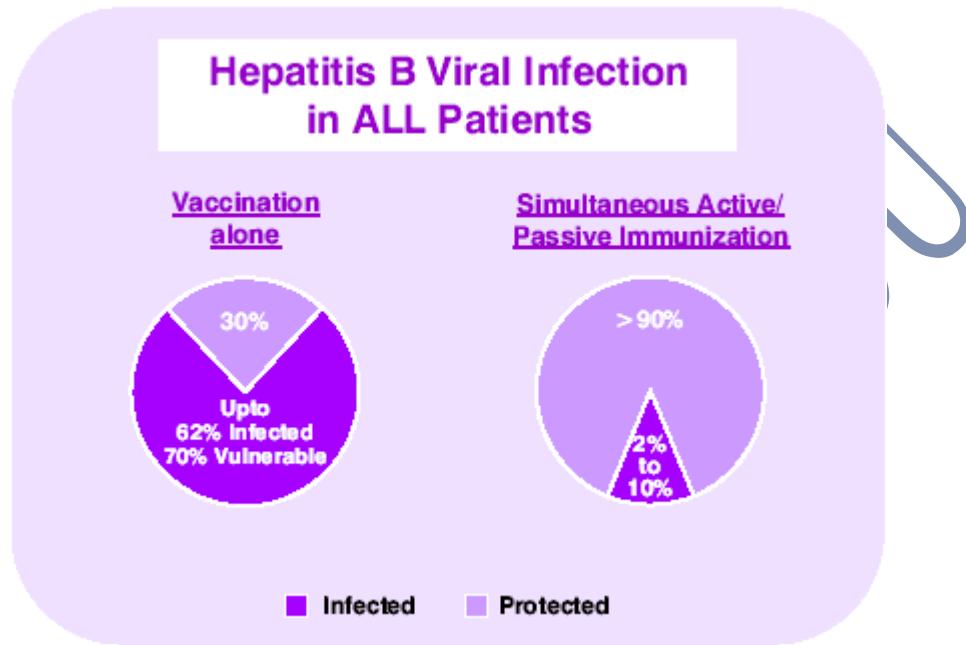
Brenner báo cáo khả năng lây nhiễm cao của HBV, HCV hay HIV ở những bệnh nhân Hemophilia, Thalassemia, thiếu máu mãn, hay bệnh nhân bệnh bạch cầu được truyền máu.

Trong khi các vấn đề nổi cộm giảm quan từng năm ở những nước phát triển, có thể do chiến lược tiêm chủng tích cực, tuy nhiên lây truyền VGB vẫn là vấn đề chính yếu ở các nước đang phát triển với bệnh ung thư nói chung và bệnh máu ác tính nói riêng. Kocabs đã báo cáo rằng 47% trẻ em Thổ Nhĩ Kỳ bị bệnh bạch cầu bị nhiễm VGB trong quá trình điều trị nội trú so với 20% của bệnh nhi nhẹ điều trị vắng lai.

Dutta báo cáo có 22 trong số 51 bệnh nhân (31 NHL, 20 ALL) nhiễm VGB, 11(21.56%) trong số chúng đã nhiễm VGB. Trong khi phần lớn hoàn tất thời gian hóa trị liệu với những khoảng gián đoạn, không trẻ nào hoàn toàn hết bị nhiễm HBV. Truyền máu là yếu tố nguy cơ làm tăng bệnh nhân bị nhiễm HBV và bệnh nhân HCV với các rối loạn về tăng sinh lympho và hiện diện nguy cơ tiến triển tới VGB mạn tính.

Goyal và cộng sự đã báo cáo các trường hợp đang điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho được tiêm vaccin 3 lần và tiêm nhắc lại sau 1 năm có đáp ứng rất kém đối với vaccin VGB. Sự đáp ứng nghèo nàn đối với vaccin được quy do sự ức chế miễn dịch gây ra bởi các thuốc điều trị cũng như là diễn tiến của bệnh và đề nghị việc sử dụng miễn dịch thụ động như là chiến lược điều trị. Somjee đã báo cáo rằng 5 liều vaccin tiên phát gồm 1 liều tiêm nhắc lại sau 1 năm gây ra chuyển đổi huyết thanh ở 30% trường hợp, nồng độ huyết thanh đủ bảo vệ 19% trường hợp, 43% trường hợp bị nhiễm VGB. Những nghiên cứu sâu hơn của Somjee

chỉ ra rằng kết hợp đồng thời miễn dịch thụ động (Hepabig) và chủ động (Vaccin VGB) cho nhữn bệnh nhân ALL làm hạ thấp tỉ lệ lây nhiễm rõ rệt. Họ cũng quan sát rằng tiêm vaccin đồng thời cùng với tiêm interferon cho kết quả thấp. Theo báo cáo, trong khi interferon thất bại trong hỗ trợ miễn dịch, miễn dịch thụ động với HBIg trong pha tăng cường điều trị và miễn dịch chủ động sau khi kết thúc hóa trị liệu pháp tăng cường có thể là lựa chọn tốt hơn dùng cùng lúc để làm tăng nồng độ anti-HBs trên những bệnh nhân này. Ramesh cùng chỉ ra rằng tỉ lệ mắc VGB cao ở trẻ đang điều trị ALL.



BỆNH VIỆN